

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N° 358

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victor AGBESSI

Né le 2 mars 1930, à Dakar (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le

196

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA CYSTINOSE
A PROPOS DE 6 CAS

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : AGBESSI

Prénom : VICTOR

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

AGBESSI (VICTOR) —
Contribution à l'étude de la
cystinose. A propos de 6 cas.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

AGBESSI (VICTOR) —
Contribution à l'étude de la
cystinose. A propos de 6 cas.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

AGBESSI (VICTOR) —
Contribution à l'étude de la
cystinose. A propos de 6 cas.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).

AGBESSI (VICTOR) —
Contribution à l'étude de la
cystinose. A propos de 6 cas.
— Paris, Imp. R. Foulon et
C^{ie}, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1961, N°).



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victor AGBESSI

Né le 2 mars 1930, à Dakar (Sénégal)

Présentée et soutenue publiquement le

196

**CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA CYSTINOSE
A PROPOS DE 6 CAS**

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur



IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Tenon LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	N...
	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
» Baudelocque	MERGER (R.)
» Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENAUD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-physiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	N...
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
» (Prof. à titre personnel)	DE SÈZE (S.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DÉPARIS (M.)
» (Prof. à titre personnel)	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine légale	FASQUELLE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	GALLIARD (H.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
» (Prof. à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
» (Prof. à titre personnel)	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie expérimentale et comparée	MILLIEZ (P.)
Pathologie médicale	TURIAF (F.)
Pathologie respiratoire	BOUDIN (G.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof. à titre personnel)	BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
» (Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
» (Prof. à titre personnel)	LEPAGE (F.)
Physiologie et pathologie obstétricale	DOGNON (A.)
Physique médicale	DJOURNO (A.)
» (Prof. à titre personnel)	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	LÉGER (L.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CONTE (M.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P.) pr. s. ch.

MM.

Anatomie	BUSSER (F.)
pathologique	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie . . .	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports .	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	CHABAUD (A.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)
Pathologie chirurgicale . .	

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	
Pédiatrie- Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	GRASSET (J.)
		obstétricale . . .	MAYER (M.)
			RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique	
	AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>	ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	HUGUIER (J.)		OFFRET (G.)
	OLIVIER (C.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	PADOVANI (P.)	Clin. pédiatrique	
	POILLEUX (F.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique	
	VERNE (J.-M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	DOMART (A.)	Clinique	
	PERRAULT (M.)	urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.),
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	{ QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

En témoignage d'affection et de reconnaissance.

A MON FRÈRE JOSEPH (*in memoriam*)

A MES SŒURS HÉLÈNE ET LUCETTE

A MON FRÈRE LUC

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Titulaire de la Chaire de Clinique de Pédiatrie Sociale
de la Faculté de Médecine de Paris

Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Avec ma vive reconnaissance pour tout
le bénéfice tiré de son enseignement et de
ses travaux.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE ROYER

Qui m'a inspiré ce travail.

*Avec toute ma reconnaissance pour son
enseignement et la sollicitude qu'il m'a tou-
jours manifestée.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SËNÉCAL

Titulaire de la Chaire de Clinique Médicale Infantile
de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Dakar

*Qui m'a fait profiter de ses connaissances
et de son expérience clinique pendant mon
stage dans son service.*

En respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Grand-Officier de la Légion d'Honneur

*A qui je dois mon orientation vers la
médecine infantile.*

*Que ce travail soit auprès de vous l'ex-
pression de ma profonde reconnaissance.*

A la période d'état, existent :

- un gros retard pondéro-statural, associé dans presque tous les cas à un état dystrophique osseux de type rachitique bénin ou grave qui ne cède pas à un traitement vitamino-calcique administré aux doses habituelles ;
- des troubles du métabolisme de l'eau qui persistent ;
- une photophobie ;
- une hépato-spléno-adénomégalie d'importance variable.

2) EXPLORATION BIOLOGIQUE

L'exploration biologique à cette période met en évidence des anomalies très importantes.

a) LA COMPOSITION DES URINES EST TRÈS PERTURBÉE

— L'anomalie majeure est représentée par une amino-acidurie quantitativement et qualitativement très anormale : 8 à 15 % de l'azote urinaire se trouve sous forme d'acide aminé alors que le taux normal est de 3 %.

La méthode d'analyse chromatographique des urines révèle que cette amino-acidurie massive porte sur de très nombreux acides aminés : 12 à 20 acides aminés sont visibles sur les chromatogrammes, alors que normalement il n'en existe que 4 à 5. A peu de chose près, tous les acides aminés du plasma se retrouvent dans les urines, même les acides aminés indispensables. L'importance de la tâche de chaque acide aminé ne permet, on le sait, de se faire qu'une opinion quantitative très approximative, mais, cependant, il semble que les acides aminés les plus abondants sont l'acide glutamique, la valine, la leucine, la proline, la lysine. En fait, de grandes variations s'observent d'un malade à l'autre et chez le même malade d'un examen à l'autre. En règle générale, la tache chromatographique de la cystine est discrète et souvent absente.

KREBS, par des méthodes microbiologiques de dosage, a pu établir que certains acides aminés, en particulier la glutamine et l'acide glutamique, se trouvent en quantité dix à vingt fois supérieure à la normale.

Cette amino-acidurie qui existe très précocement et qui paraît presque constante, a une grande valeur de diagnostic par sa massivité et par le nombre des acides aminés retrouvés. Elle est très différente des amino-aciduries observées dans toutes les autres affections métaboliques ou rénales.

— L'amino-acidurie est en général associée à une glucosurie intermittente, modérée, 1 à 10 g‰ se produisant en dehors de toute hyperglycémie.

— A ces deux anomalies urinaires majeures sont associés très souvent des troubles de l'élimination de l'eau et des électrolytes :

- une hyperkaliurie est habituelle et importante ;
- une phosphaturie nettement augmentée est la règle, atteignant dans certains cas, comme dans l'observation de LAMY, 75 mg/kg de poids (normal = 20 à 45 mg/kg), ce qui traduit un abaissement du coefficient de réabsorption du phosphore ;
- une hypercalciurie est fréquente ;
- on note enfin une tendance polyurique manifeste avec paridensité basse des urines.

b) L'ANALYSE DU SANG permet de trouver également des PERTURBATIONS IMPORTANTES

— On note une tendance à l'acidose avec abaissement modéré de la réserve alcaline, sans qu'existe pourtant de modification du pH.

— A ce stade, l'hypophosphatémie est la règle, ayant atteint 19 mg‰ dans certaines observations, ainsi qu'une hypokaliémie importante, non jugulable par l'administration de potassium par la bouche. L'aggravation de cette hypokaliémie à l'occasion d'une épreuve de charge en glucose est peut-être responsable des accidents graves et parfois mortels observés par certains auteurs au cours de cette exploration.

— L'azotémie est normale ou légèrement augmentée, la glycémie normale ou discrètement abaissée.

— L'électrophorèse du plasma montre le plus souvent une augmentation des globulines α_2 .

— Le comportement des acides aminés sanguins a été l'objet de longues discussions. La majorité des auteurs signalent un taux et une répartition chromatographique normaux des acides aminés sanguins.

BICKEL, en 1953, au contraire, trouve dans la plupart de ses 13 observations une hyper-amino-acidémie. On sait combien il est difficile actuellement de se faire une opinion sur le comportement des acides aminés sanguins. Il semble bien que l'on doive considérer comme non formellement démontrée cette hyper-amino-acidémie, sur laquelle BICKEL s'était fondé pour proposer une conception très personnelle de la maladie.

3) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Trois examens complémentaires permettent de porter le diagnostic de cystinose.

a) L'EXAMEN OCULAIRE

Cet examen, souvent provoqué par la photophobie et la conjonctivite accusées par les malades, permet de mettre en évidence, grâce à la lampe à fente, la présence d'une multitude de points brillants et scintillants situés surtout dans les couches superficielles sous-épithéliales de la conjonctive et de la cornée. Grâce à une microbiopsie conjonctivale ou cornéenne, on peut identifier ces points brillants à des cristaux de cystine.

b) L'EXPLORATION HISTOLOGIQUE DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La réalisation d'un myélogramme, fixé à l'alcool absolu et coloré à la fuschine basique, permet de mettre en évidence une augmentation du nombre des cellules réticulaires et la présence de cristaux situés le plus habituellement dans ces cellules, quelquefois en dehors lorsque la technique de l'étalement a provoqué la dislocation des cellules.

Cette même réaction réticulaire et les mêmes cristaux peuvent être retrouvés dans un prélèvement de foie par ponction-biopsie, ou dans un splénogramme ou un adénogramme.

Nous indiquerons ultérieurement les critères qui permettent d'affirmer la nature cystinique de ces cristaux. Signalons que FREUDENBERG avait cru isoler dans la moelle d'un de ses malades, des cristaux de tyrosine, mais que cette constatation demeure douteuse et n'a jamais été confirmée ultérieurement.

c) EXAMEN RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE

Les images radiographiques osseuses observées sont variables, tantôt prédomine une décalcification diffuse, tantôt existent des signes de rachitisme d'intensité variable, ne présentant aucun caractère spécifique.

4) EVOLUTION

Plus ou moins rapidement l'évolution de la maladie se fait vers un état de dénutrition, de marasme entrecoupé d'accès successifs de déshydratation, d'épisodes de surinfection, de crises tétaniques ou de

paralysie périodique. L'état clinique osseux s'aggrave, des fractures, des déformations se produisent. La mort survient après un délai de deux à trois ans dans les formes aiguës, de six à huit ans dans les formes subaiguës.

L'exploration biologique montre alors l'aggravation du syndrome :

— L'amino-acidurie tend à augmenter.

— Des signes d'altération du tube distal s'installent ou s'exagèrent : perte du pouvoir de concentration urinaire, diminution du pouvoir ammonio-producteur et altération du pouvoir de réabsorption du bicarbonate qui provoquent une exagération de l'acidose sanguine.

— Enfin, des signes d'atteinte glomérulaire apparaissent : la clearance glomérulaire normale jusque là s'abaisse, ayant atteint moins de $35 \text{ cm}^3/\text{mn}$ dans certaines observations, tandis qu'un syndrome rétentionnel s'installe. La phosphaturie diminue tandis qu'une hyperphosphorémie succède à l'hypophosphorémie initiale. Une hypocalcémie est parfois notée, le taux de l'azotémie s'élève, enfin l'état d'acidose sanguine s'intensifie.

— Les dépôts de cystine augmentant dans tous les territoires, tandis que l'hypertrophie du foie, de la rate, des ganglions s'exagère.

— Enfin, sur les radiographies osseuses apparaissent des signes graves de décalcification diffuse, de fractures, et des aspects géodiques se superposent aux images de rachitisme.

5) FORMES CLINIQUES

Telle est la forme clinique classique, mais il faut savoir que les aspects cliniques et biologiques sont nombreux et que chaque cas présente sa personnalité.

A côté des formes aiguës précoces existent des formes tardives ou prolongées subaiguës : dans deux cas de RUSSEL, la cystinose fut découverte à l'autopsie de deux sujets âgés respectivement de douze ans et dix-sept ans. Quelques cas ont été décrits chez l'adulte. On a même observé des formes cliniquement latentes dont le diagnostic a été fondé sur la découverte isolée de la thésaurismose cystinique. Ces cas sont malheureusement peu nombreux et biologiquement mal exposés.

Certains auteurs ont insisté sur les rapports qui existent entre la cystinurie et la cystinose. En fait il s'agit de deux affections entièrement différentes. Il est cependant curieux de noter l'alternance de ces maladies dans quelques familles.

Dans presque tous les cas existent des troubles osseux, mais leur

importance paraît très variable et leur sensibilité au traitement vitamino-calcique très différente selon les observations.

Ce sont les formes cliniques biologiques qui paraissent les plus importantes. Dans certains cas, comme dans celui de WEBER, existe d'emblée un trouble de l'ammonigénèse en l'absence de glucosurie, de kaliurie anormale, syndrome évoquant la précession de l'atteinte tubulaire distale. Dans d'autres observations, un diabète bicarbonaté précoce, entraînant un état d'acidose rénal important, a été noté. La glucosurie, l'hyperphosphaturie, l'hyperkaliurie peuvent manquer, comme dans l'observation de GRISLAIN.

Nous avons enfin signalé la possibilité de formes cliniques apparemment latentes dans lesquelles aucun trouble rénal n'a pu être noté, en dehors de l'hyper-amino-acidurie qui semble représenter le signe biologique le plus constant.

6) ETUDE ANATOMIQUE

La lésion pathognomonique de la maladie est la thésaurismose cystinique. Des cristaux de cystine peuvent être trouvés dans tous les organes qui contiennent des éléments du système réticulo-endothélial, et ces cristaux sont toujours situés dans les cellules réticulaires.

a) MISE EN ÉVIDENCE DES CRISTAUX DE CYSTINE

Lorsque les cristaux de cystine sont abondants, ils sont facilement retrouvés, même dans le matériel anatomique fixé au formol et coloré à l'hématéine-éosine. Par contre, lorsque ces cristaux sont peu nombreux, ils sont quelquefois dissous par le formol ou mal colorés par l'hématéine-éosine. Ainsi est-il préférable de fixer les prélèvements dans l'alcool absolu et de pratiquer les colorations par la fuschine basique.

L'identification de ces cristaux de cystine peut se faire de diverses façons :

— L'aspect seul des cristaux est évocateur : cristaux hexagonaux, allongés, présentant une forte biréfringence.

— Leur diagramme de diffraction aux rayons X est très spécifique.

— Enfin, la cystine peut être identifiée par des réactions chimiques spécifiques, par des méthodes microbiologiques et surtout par chromatographie, une chromatographie bidimensionnelle étant pratiquée simultanément à partir d'extraits de tissu pathologique et de même tissus normaux.

b) ETUDE ANALYTIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

— *Dans le foie*, habituellement augmenté de volume, les cellules de Kupfer sont hypertrophiées, hyperplasiées et contiennent de nombreux cristaux de cystine. Il n'existe en général pas de réaction inflammatoire ou seulement une réaction très discrète. Le parenchyme est normal ou présente un état de stéatose modérée.

— *Dans la rate*, également augmentée de volume, les corpuscules de Malpighi sont atrophiés, tandis que le système trabéculaire est hypertrophié.

Dans les cordons de Billroth, de nombreuses cellules réticulaires volumineuses sont surchargées de cristaux de cystine.

— *Dans les ganglions*, les cellules réticulaires qui bordent les sinus sont hyperplasiées, hypertrophiées et surchargées de cystine.

— *La moelle* présente une réaction réticulaire et dans ces cellules réticulaires existent des cristaux de cystine.

— Des cristaux de cystine ont été trouvés dans des cellules réticulaires de la sous-muqueuse intestinale, ainsi que du stroma des plexus choroïdes.

— *Dans la conjonctive oculaire*, surtout près du fornice et du limbe, dans la cornée près des procès ciliaires, existent de nombreux cristaux visibles à la lampe à fente, cristaux situés le plus habituellement dans des cellules, mais quelquefois en dehors après destruction des cellules. On a signalé des cas de rétinite dégénérative.

— *Les lésions rénales* ont fait l'objet d'études attentives. L'analyse des observations permet de penser que ces lésions sont variables et traduisent une néphropathie évolutive. HOTTINGER et DRABLOS ont décrit des lésions qui paraissent correspondre à un stade initial : dégénérescence granuleuse des tubes proximaux, accompagnée ou non d'épaississement de la membrane basale et de gonflement du mésangium.

Les lésions rapportées par STURNEGGER sont plus marquées, la dégénérescence tubulaire est étendue à l'ensemble des tubes et prend l'aspect de dégénérescence hydropique ; dans quelques cas existait une discrète infiltration inflammatoire interstitielle.

On a trouvé enfin dans certains cas ayant évolué assez longtemps, des altérations intenses, diffuses, paraissant représenter un stade ultime : fibrose interstitielle diffuse avec atrophie et dilatation des tubes rénaux, avec hyalinisation et fibrose de la plupart des glomérules.

En général, les cristaux de cystine sont rares dans les reins : on ne les trouve que dans le mésangium.

Enfin, on a pu mettre en évidence dans quelques cas que l'activité phosphatasique alcaline des cellules tubulaires avait disparu.

En résumé, la cystinose est une affection observée surtout chez le nourrisson et caractérisée par un trouble grave du développement somatique et osseux, compliqué d'épisodes de déshydratation, de photophobie et évoluant plus ou moins rapidement vers un état de marasme et la mort.

La signature anatomique de la maladie est représentée par la thésaurismose cystinique, par des lésions osseuses de type rachitique ou microgéodique, enfin par une néphropathie tubulaire puis glomérulaire évolutive.

Le syndrome biologique, variable d'un sujet à l'autre, d'une phase de la maladie à l'autre, se caractérise par des signes d'insuffisance tubulaire proximale, distale et à un stade tardif d'insuffisance glomérulaire. Mais il faut savoir que l'insuffisance rénale ne paraît pas absolument constante en dehors de l'hyper-amino-acidurie et que la première manifestation d'atteinte rénale peut porter soit sur le tube proximal, soit sur le tube distal.

Deux signes sont essentiels : la thésaurismose cystinique, mise en évidence dans la moelle ou la conjonctive et la cornée, et à un degré moindre, l'amino-acidurie très large.

C'est la recherche de ces deux signes qui permet de porter *in vivo* le diagnostic en présence de tableaux cliniques qui peuvent être divers : gastro-entérite chronique, épisodes successifs de déshydratation, acidose rénale, pseudo-syndrome cœliaque, marasme et malnutrition, rachitisme tardif vitamino-résistant.

7) NOTIONS ETIOLOGIQUES

— La cystinose est une affection congénitale et héréditaire.

— Parmi 54 cas analysés, 11 cas sont familiaux et dans 6 autres cas, le caractère familial paraît très probable.

— Les diverses recherches portant sur le mode de transmission de cette maladie permettent de penser que le gène se transmet comme un caractère récessif.

B. — PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOGÉNIE DE L'AFFECTION

Depuis que la maladie de la cystinose est connue, de nombreuses conceptions physiopathologiques et pathogéniques ont été avancées pour tenter d'expliquer les faits, théories successivement infirmées. Nous ignorons encore tout de la nature intime de cette maladie.

1) PREMIERE CONCEPTION

La cystinose représente une forme grave de la cystinurie. La cystinose résulterait de la rétention de la cystine chez des sujets atteints de cystinurie, soit par suite d'une immaturité rénale, soit par suite d'une altération rénale par la cystine.

Il est actuellement bien démontré que l'immaturité rénale ne peut en aucune façon entraîner une rétention de cystine, que les lésions rénales observées au cours de la cystinurie ne peuvent pas provoquer de cystinose, enfin que la cystinurie, comme nous l'avons indiqué, est essentiellement une maladie du tube rénal portant sur la réabsorption de la cystine, de l'arginine et de la lysine, anomalie extrêmement différente des troubles qui caractérisent la cystinose.

2) DEUXIEME CONCEPTION

La cystinose et le syndrome de Toni-Debré-Fanconi ne représentent qu'une même maladie caractérisée par une atteinte tubulaire rénale initiale très importante.

Cette conception est appuyée sur les faits suivants :

Dans un grand nombre de cas, le syndrome biologique de ces deux affections est comparable.

A l'autopsie de nombreux nourrissons décédés de syndrome de de Toni-Debré-Fanconi, un état de cystinose a été mis en évidence. Certains auteurs vont jusqu'à penser que lorsque la cystinose n'est pas découverte, c'est qu'elle n'a pas été recherchée correctement.

Enfin, dans de nombreuses observations récentes étiquetées syndrome de de Toni-Debré-Fanconi, des dépôts de cystine ont pu être mis en évidence *in vivo* dans la moelle et dans la conjonctive oculaire.

Pour les auteurs acceptant cette conception, le trouble initial porterait sur la réabsorption par le tube rénal du glucose, du phosphore, des acides aminés, accessoirement du potassium et du bicarbonate, fait paraissant confirmé par la mise en évidence à l'autopsie de lésions portant électivement sur les cellules tubulaires rénales.

Cette théorie dystrophique rénale initiale ne permet pas de comprendre l'origine de la rétention de cystine dans l'organisme.

3) TROISIEME CONCEPTION

En 1953, dans une très importante monographie, BICKEL propose une conception nouvelle fondée essentiellement sur sa propre constatation de la présence d'une hyper-amino-acidémie dans ses observations de cystinose.

— Le syndrome de de Toni-Debré-Fanconi et la cystinose ne seraient qu'une même maladie qu'il appelle désormais le syndrome de Lignac-Fanconi.

— Le trouble initial consisterait en une anomalie généralisée du métabolisme des acides aminés, prédominant dans les cellules réticulaires. Ce trouble d'origine enzymatique probable, mais sur la nature intime duquel rien n'est connu, serait à l'origine d'une hyper-amino-acidémie : la cystine, acide aminé le moins soluble, précipiterait dans les cellules réticulaires sous forme de cristaux, les autres acides aminés seraient rejetés par les urines. L'hyper-amino-acidurie aurait donc une origine supra-rénale.

Dans le rein, l'abondance des acides aminés provoquerait une néoglycogénèse à l'origine de la glucosurie discrète et intermittente.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique à l'origine du rachitisme seraient liés non à une hyperphosphaturie, mais à un trouble mal expliqué de l'absorption intestinale du phosphore.

L'auteur admet cependant que les perturbations rénales pourraient se produire, mais leur origine est mal précisée et leur importance serait secondaire dans la physiopathologie de la maladie.

Si BICKEL affirme si nettement, en 1953, l'origine supra-rénale de la cystinose, d'autres auteurs, sans avoir mis en évidence d'hyper-amino-acidémie, avaient déjà cherché l'origine de la maladie dans un trouble général du métabolisme protidique.

FANCONI avait à un moment pensé que la cystinose était la conséquence d'un trouble général de la désamination des acides aminés.

FREUDENBERG, récemment, rapprocha les symptômes de la cystinose de ceux présentés par les animaux privés de composés phos-

phorés à haut pouvoir énergétique, tel l'A.I.P. A l'appui de sa théorie, FREUDENBERG cite une observation dans laquelle il a pu mettre en évidence dans les urines des composés témoins de la dégradation insuffisante et anormale de la tyrosine. Il pense, à la suite des travaux de CANTONI qui, lorsque existe une carence de l'A.T.P. ou une anomalie enzymatique de la synthèse de l'A.T.P., une grande partie de la méthionine ne peut être transformée en « méthionine active », substance jouant un grand rôle dans les phénomènes de trans-méthylation. Dans ces conditions, la méthionine inutilisée serait transformée en cystéine puis en cystine : il en résulterait une hyper-production de cystine.

Jusqu'à présent, aucune de ces tentatives d'explication d'un trouble du métabolisme général des acides aminés n'a pu être démontrée et la conception de BICKEL qui, sans chercher à donner une explication de l'anomalie métabolique initiale, semblait apporter une véritable confirmation de la nature supra-rénale et générale de la maladie, est actuellement l'objet de critiques sévères. C'est, en effet, la constatation de l'hyper-amino-acidémie, véritable clé de voûte de la conception de BICKEL, qui est la plus discutée. Ces chercheurs les plus qualifiés critiquent la technique de détermination des acides aminés sanguins utilisée par BICKEL et pensent que les variations signalées par cet auteur sont trop faibles pour avoir une valeur indiscutable, d'autre part, l'acide aminé dont l'augmentation la plus importante signalée par BICKEL, la glutamine, dosée par des méthodes microbiologiques assez rigoureuses par KREBS ou par SCHEIER, est précisément l'acide aminé dont le taux est l'objet des plus importantes variations physiologiques.

BICKEL lui-même, après l'étude de cinq nouvelles observations, revient sur certains points et expose une conception beaucoup plus nuancée. Il admet maintenant que l'acido-amino-acidémie peut avoir une origine à la fois rénale et supra-rénale, que l'hypo-phosphorémie de la phase d'état de l'affection peut être liée à la fois à un trouble de l'absorption intestinale et de la réabsorption du potassium et du bicarbonate peut-être précoce. Après avoir nié complètement l'existence du syndrome de de Toni-Debré-Fanconi, il pense maintenant que peut-être certains syndromes relevant de l'atteinte initiale du tube rénal existent à côté du syndrome de Lignac-Fanconi, dont l'origine lui paraît toujours résider dans un trouble métabolique général.

Ainsi l'opinion actuelle concernant la cystinose et le syndrome de de Toni-Debré-Fanconi demeure bien obscure. Il semble cependant que l'on puisse admettre l'existence de ces deux entités qui se superposent et se recouvrent souvent mais ne s'identifient pas.

— En effet, le syndrome de de Toni-Debré-Fanconi évoluant en l'absence de toute cystinose existe. Sa fréquence est peut-être moins grande qu'on ne l'a cru, mais des observations récentes parfaitement bien étudiées permettent de l'affirmer. Il s'agit d'une maladie congénitale du tube à prédominance proximale dont l'expression clinique et biologique peut varier selon l'extension de l'atteinte tubulaire, mais dont les éléments biologiques les plus fréquents sont représentés par une amino-acidurie, une glucosurie et une phosphaturie, moins fréquemment par une hyperkaliurie d'origine rénale par trouble de réabsorption tubulaire, et dont l'état anatomique est caractérisé par une altération des cellules tubulaires rénales avec en particulier absence de phosphatase alcaline. La description des syndromes acquis révélant l'état biologique du syndrome de de Toni-Debré-Fanconi, en particulier au cours d'intoxications par les métaux lourds, constitue un argument très important en faveur de ce syndrome tubulaire rénal.

La cystinose demeure une maladie dont le mécanisme est encore absolument méconnu, maladie qui dans quelques rares observations peut évoluer en l'absence de néphropathie importante, mais qui dans la grande majorité des cas réalise une tubulopathie. L'atteinte tubulaire précoce porte habituellement sur le tube proximal et simule un syndrome de de Toni-Debré-Fanconi, mais peut atteindre d'emblée dans d'autres cas plus rares le tube distal. Quel que soit le siège initial de l'atteinte tubulaire, l'affection entraîne toujours une néphropathie évolutive. Ainsi s'explique le polymorphisme du syndrome biologique de la cystinose. Rien ne permet de situer pour le moment l'origine de la maladie dans le rein, dans le système réticulaire ou dans un trouble d'ensemble du métabolisme des acides aminés.

C. — TRAITEMENT

En l'absence de traitement étiologique, divers traitements à tendance physiopathologique et symptomatique ont été proposés, dont les résultats semblent varier d'une observation à l'autre.

Citons, en particulier, le traitement par l'acide adénylique tenté par FREUDENBERG ; par LAMY, l'adénosine mono ou tri-phosphatée de sodium 50 mg/jour ; par le Professeur DEBRÉ, dans le dessein de suppléer des radicaux phosphorés énergétiques hypothétiquement déficients. FREUDENBERG signale avoir observé une amélioration manifeste chez un malade ; LAMY, une amélioration discrète mais transitoire et illusoire ; le Professeur DEBRÉ, un échec complet avec ce traitement.

Le traitement alcalinisant par le bicarbonate de soude n'a abouti qu'à des insuccès.

La technique actuelle de traitement est fondée sur :

- l'administration de solution alcaline citratée ;
- l'administration de vitamine D et de phosphate de calcium ;
- la prévention des épisodes infectieux rénaux, des épisodes de déshydratation et d'hypokaliémie.

C'est la solution citrique d'Albright :

— acide citrique	6 g
— citrate de soude	10 g
— eau q.s.p.	100 cm ³

à la dose de 10 à 40 cm³ par jour ou une solution identique enrichie de potassium qui est en général utilisée.

Dans un grand nombre de cas, ce traitement s'est accompagné d'amélioration très précise du syndrome : diminution de l'amino-acidurie, de la glucosurie, de la thésaurismose cystinique. Il est vraisemblable qu'en dehors de son action alcalinisante, cette solution agit par l'acide citrique lui-même qui favorise le métabolisme cellulaire des hydrates de carbone et par suite l'ensemble du métabolisme.

Les lésions osseuses sont, nous l'avons dit, vitamino-résistantes aux doses usuelles. Cette résistance n'est cependant pas absolue et l'utilisation de doses fortes a permis dans de très nombreux cas d'obtenir une amélioration considérable du syndrome osseux. Les doses à utiliser varient avec chaque malade. Signalons, par exemple, que le Professeur DEBRÉ a administré avec un bon résultat 300 mg de calciférol en huit mois à son malade.

Cette vitaminothérapie importante ne paraît pas agir uniquement sur le métabolisme phosphocalcique. En effet, BICKEL rapporte l'observation d'un malade chez lequel l'amino-acidurie non jugulée par l'administration d'un traitement citraté, céda au cours d'une vitaminothérapie D intensive, pour réapparaître ainsi que le rachitisme quelques semaines après l'arrêt de l'ingestion de vitamine D.

Grâce à ce traitement citraté, vitamino-calcique et préventif ou curatif des accidents aigus infectieux ou métaboliques rénaux, on peut donc actuellement améliorer le pronostic immédiat des formes sévères de la cystinose, mais cependant des échecs s'observent et l'on manque de recul pour juger de l'avenir des malades améliorés.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

T... Bernard, adressé par le Docteur Gaston LÉVY, est né le 25 mai 1950. On manque de renseignements sur la petite enfance car les parents sont décédés tous les deux.

Bernard est le dernier d'une famille de onze enfants.

— Le frère aîné est décédé à deux ans d'une cause non précisée.

— Le quatrième enfant (garçon) présente un retard mental.

— Le neuvième enfant (garçon) est atteint de rétrécissement mitral et a été opéré.

— Le dixième enfant est décédé d'une « toxicose ».

On sait que Bernard avait de l'albumine dans les urines depuis plusieurs années.

En octobre 1956, on porte chez lui le diagnostic de néphrite hématurique avec albuminurie.

Il est traité par pénicilline et cortancyl et subit à ce moment une amygdalectomie et une ablation de toutes les dents de la mâchoire inférieure.

En septembre 1957, il est hospitalisé pour la première fois à l'hôpital Bretonneau dans le service de Monsieur KAPLAN, pour néphrite chronique.

Pendant ce premier séjour, il est en bon état général. Il présente une albuminurie, pas d'hématurie, des lipides et protides sanguins normaux, une épreuve de Volhard presque normale, mais avec une concentration un peu faible qui ne dépasse pas 1023.

L'exploration de l'appareil urinaire par U.I.V. et par exploration basse montre un retard d'élimination du produit opaque, surtout à droite, avec des calices un peu dilatés. Il n'y a pas d'anomalie sur les voies basses malgré l'existence d'un hypospadien.

L'enfant est envoyé alors à l'aérium de Saint-Prix d'octobre 1957 à septembre 1958.

Au cours de ce séjour, l'enfant se plaint de troubles oculaires et il est examiné pour la première fois par un ophtalmologiste, le Docteur LEROUX, qui met en évidence des cristaux de cystine dans le cristallin à l'examen de la lampe à fente.

L'enfant est réhospitalisé dans le service du Docteur KAPLAN en septembre 1958 et le diagnostic de cystinose est alors confirmé par la présence de cristaux de

cystine dans la moelle et par une élimination élevée d'acides aminés dans les urines.

A cette époque, il n'existe pas de signes osseux, pas de troubles de l'acidogénèse rénale et pas de glucosurie.

L'enfant est adressé dans le service en vue d'un essai de traitement par la cystéamine, produit qui, *in vitro*, solubilise la cystine.

A son entrée dans le service :

— dix ans — 1,15 m — 20,500 kg
donc, retard statural de 15 %.

L'enfant est pâle ; ses yeux sont perpétuellement irrités, mais on ne trouve pas d'anomalies par ailleurs à l'examen clinique.

L'examen ophtalmologique montre d'innombrables cristaux de cystine dans le cristallin ; on retrouve également de très nombreux cristaux de cystine dans la moelle osseuse.

L'urée sanguine est entre 0,50 g et 0,80 g.

Il existe un petit syndrome de rachitisme :

- calcémie à 85 mg ;
- phosphore : 28 mg ;
- phosphatase : 6 U.B.

Les radiographies osseuses montrent des os un peu transparents avec une trame assez grossière et des stries de densification irrégulières au niveau des métaphyses du genou.

Mais tous ces signes sont extrêmement discrets.

Dans les urines, la réaction de Brandt est négative.

Les ionogrammes sanguins montrent une petite acidose hyperchlorémique :

- pH entre 7,2 et 7,3 ;
- réserve alcaline : 18 meq ;
- chlore entre 10 g et 315 meq.

Épreuve de Volhard : perte du pouvoir de concentration ; les densités varient entre 1001 et 1008.

Clearance de la créatinine : 35 ml/mn.

Par conséquent, une altération considérable des fonctions rénales par rapport aux examens antérieurs.

Une épreuve de perfusion calcique à la dose de 100 mg/m² pendant neuf heures montre une augmentation considérable de la calcémie et pratiquement aucune modification de l'élimination du P urinaire et du taux de la phosphorémie.

Ces résultats peuvent s'interpréter comme étant le résultat de l'altération de la fonction glomérulaire.

Avant de commencer le traitement par la cystéamine, on dose pendant une semaine (Docteur DEBRIS) l'élimination des produits soufrés dans l'urine de vingt-quatre heures.

Pendant les huit jours suivants, l'enfant prend tous les jours 1,50 g de cystéamine.

Le produit est bien accepté, n'entraîne aucun malaise. Malheureusement, les dosages urinaires ne montrent pas d'augmentation de l'élimination de soufre.

Après huit jours de repos, on essaie un traitement par l'acétyl-cystéamine dont l'action solubilisante de la cystine est plus puissante.

Mais l'odeur du produit est infecte et il n'est absolument pas toléré par l'enfant et cette tentative de traitement doit être interrompue au bout de quarante-huit heures.

On essaie alors d'étudier la dose maxima de cystéamine tolérée par l'enfant ; cette dose est de 2 g par jour.

On décide de maintenir ce traitement pendant deux mois pendant lesquels l'enfant est confié de nouveau au Docteur Gaston LÉVY à l'aérium de Saint-Prix.

Mais le 20 juillet 1960, soit dix-huit jours après son départ du service, l'enfant est ramené dans un état de semi-coma avec respiration très profonde et ample.

L'ionogramme confirme qu'il s'agit d'un coma acidotique :

— pH : 7,04 ;

— R.A. effondrée à 4 meq ;

— chlore : 111 meq.

Cette acidose peut être réparée par perfusion I.V. de sérum bicarbonaté : 750 le premier jour, 250 le deuxième, associé à l'administration buccale de 4 g de citrate de K par jour.

Le pH et la R.A. sont normaux après quarante-huit heures, mais le K reste bas et ne remonte à un chiffre normal que le 6 août.

Au décours de ce coma, on constate l'existence d'un souffle systolique avec une hypertrophie ventriculaire gauche sur l'image radiologique.

L'hypothèse, un instant envisagée, d'un R.A.A. surajouté ne paraît pas devoir être retenue d'après l'évolution et en raison d'un taux très faible d'antistreptolysines à 40 U.

Il est possible que cette poussée d'acidose soit liée à l'administration de cystéamine, produit soufré dont le métabolisme doit aboutir à la production d'ions SO_4 .

On décide donc d'arrêter le traitement et de remettre l'enfant à la maison de repos de Saint-Prix sous la surveillance du Docteur Gaston LÉVY.

OBSERVATION N° 2

N... Guillemette adressée en avril 1953 par le Docteur STRASS pour rachitisme grave à l'âge de vingt-six mois, est née le 29 janvier 1951 au terme d'une grossesse normale après un accouchement normal. Dans les premiers jours de la vie, elle a présenté un court épisode diarrhéique qui a guéri rapidement. Elle a été nourrie au sein jusqu'à un an ; ensuite, son alimentation a été variée. Son développement psychologique a été normal. Elle a eu sa première dent à six mois et les suivantes sont sorties à l'âge normal. Son régime alimentaire est actuellement

normal. C'est une enfant unique de parents bien portants et non consanguins. L'état de santé de sa famille a pu être rapporté jusqu'à la génération de ses grands-parents. On n'y retrouve ni lithiasiques, ni rachitiques. Deux cousins germains sont morts en bas âge sans diagnostic précis. Les parents de Guillemette ne présentent ni albuminurie, ni melliturie, ni hyper-amino-acidurie, ni anomalies oculaires à la lampe à fente. Les cousins du côté maternel ont été examinés : ils ne présentent ni albuminurie, ni rachitisme, ni anomalies oculaires.

Le premier trouble qui ait attiré l'attention est le retard de la croissance staturo-pondérale. A deux ans, l'enfant ne marche pas encore, et entre dix-huit mois et deux ans, les parents ont remarqué :

- 1° la soif très vive et la polyurie ;
- 2° l'appétit capricieux ;
- 3° la constipation très importante ;
- 4° les poussées de fièvre irrégulière sans qu'aucune infection n'ait jamais été décelée.

A l'âge de deux ans apparaissent, lorsque l'enfant se tient debout, des déformations osseuses. Le Docteur STRASS, médecin traitant de l'enfant, pose le diagnostic de rachitisme. Il n'obtient aucun résultat après quinze séances d'irradiations ultra-violettes et l'absorption de 45 mg de calciférol. Il nous adresse alors l'enfant.

A l'examen clinique, en avril 1953, Guillemette, âgée de deux ans et deux mois, pèse 7,800 kg et mesure 69 cm. Elle est hypotrophique, déshydratée et hypotonique.

Très rapidement on est frappé :

- 1° par son instabilité thermique très marquée par des oscillations entre 36°2 et 39° ;
- 2° par sa soif vive (1.200 à 1.500 cm³ par jour), l'enfant réclamant à boire plusieurs fois par nuit ;
- 3° par son manque d'appétit ;
- 4° par sa constipation.

Il n'y a aucun signe d'infection surajoutée ni aucune photophobie.

Le signe le plus évident à l'examen est l'importance et la diffusion des déformations squelettiques. La tête est normale avec une saillie un peu exagérée des bosses frontales : les fontanelles sont fermées. Le thorax est très déformé : aplatissement latéral, dépression sous-sternale, évasement de la base et chapelet costal très visible. Les bourrelets épiphysaires sont nets partout au niveau des membres, même au niveau des métacarpiens. Les membres inférieurs sont très amaigris : outre les bourrelets épiphysaires très accentués, il existe une inflexion à convexité antéro-externe de la région sus-malléolaire des deux jambes.

Les poumons, le foie, la rate, les fosses lombaires, les aires ganglionnaires sont normaux.

Le cœur et la tension artérielle également.

Il existe de nombreux fécalomes dans l'intestin. Il y a une hypertrophie modérée des amygdales.

Signes radiologiques :

L'examen radiologique montre les signes suivants : rachitisme très diffus et très accentué ; ostéoporose nette et fausse fracture bilatérale du cubitus ; âge osseux normal.

Electrocardiogrammes :

Ils sont normaux.

Signes chimiques :

a) Une albuminurie et une melliturie. Cette dernière a été identifiée par chromatographie comme due à la présence de glucose et de lévulose.

b) Une insuffisance rénale très discrète : basse densité urinaire (1008) et abaissement de la clearance à la créatinine endogène (31 cm³/mn de clearance corrigée).

c) Une hyper-amino-acidurie. Sur le chromatogramme urinaire, on retrouve 11 aminoacides.

d) Une hypophosphatémie à 0,015-0,020 g et une hypokaliémie et une hyponatrémie.

e) Une cystinose rendue indiscutable par l'examen oculaire à la lampe à fente qui montre avec une netteté parfaite les innombrables points scintillants des cristaux de cystine dans la cornée; et par l'examen de la moelle osseuse.

Il s'agit donc d'une cystinose avec hypotrophie staturo-pondérale, syndrome de Debré-Fanconi, insuffisance rénale très discrète et rachitisme vitamino-résistant.

Le traitement proposé est :

a) 40 g par jour de solution citrique d'Albright.

b) Injection six fois par mois d'une ampoule de bécozyme et de choline.

c) Ingestion chaque semaine d'une ampoule de 15 mg de calciférol.

Après trois mois de traitement, l'enfant a fait des progrès indiscutables :

1° Marche facile ; montée des escaliers et des échelles ; vivacité beaucoup plus grande. Appétit excellent.

2° Poids : 8,400 kg (gain de 1.400 g en trois mois). Taille : 72,5 cm (gain de 3,5 cm en trois mois).

3° Carie des quatre incisives médianes supérieures.

Guillemette a mal toléré la solution citratée et le médecin traitant n'a pas maintenu cette prescription.

I. — Elle est de nouveau admise dans le service le 17 décembre 1958 pour un nouveau bilan.

Le retard statural est considérable :

— Taille : 91 cm. Age : sept ans onze mois (— 26 %).

— Le poids est normal pour la taille.

L'état général est bon, l'état psychique excellent. Mais on note une photophobie intense qui oblige l'enfant à porter des lunettes noires, des déformations osseuses des membres supérieurs et inférieurs et du thorax.

Les boissons et les urines sont de 1 litre environ par vingt-quatre heures.

Examens complémentaires :

- Numération globulaire :
- G.R. : 4.010.000
- G.B. : 9.000
- V.G. : 0,43
- P.N. : 67 %

Examen de la fonction rénale :

- Urée sanguine : 0,68 g.
- Clearance à la créatinine : 15,98 ml/mn.
- Albuminurie : 2,37 g par vingt-quatre heures.
- La recherche de sucre a été négative.
- La chromatographie des acides aminés urinaires est strictement normale.
- L'ionogramme sanguin :
 - pH 7,48 ; réserve alcaline : 21,50 meq.
 - Acide carbonique : 0,85 meq.
 - Chlore : 100 meq. Sodium : 138 meq.
 - Potassium : 4,2 meq.
- Ionogramme urinaire :
 - Sodium : 47,5 meq/24 h.
 - Chlore : 53 meq.
 - Potassium : 41,8 meq.
 - Urée : 7,60 g.
- pH urinaire : variation spontanée au cours de la journée, entre 7,2 et 6,1.
- L'épreuve de Volhard n'a pu être faite ; deux densités urinaires ont été mesurées : l'une à 1007, l'autre à 1002.
- Le culot urinaire est normal.
- L'uroculture est négative.
- Hématies/mn (prélèvement par sondage) : 2460.
- Protidogramme : 67 g % ; α_2 augmentées.
- L'étude du phosphore et du calcium n'a pas pu être faite.
- Le sulkowitch est positif dans les urines.

La radio du squelette montre une disparition des irrégularités des lignes d'ossification qui apparaissent actuellement bordées d'un liseré dense. Il persiste des déformations, des diaphyses fémorales et tibiales ; les corps vertébraux des arcs postérieurs des côtes ont un aspect condensé. On ne note pas de néphrocalcinose.

Une radio dentaire montre une lamina densa régulière.

Le F.O. : imprégnation de la cornée dans toute son épaisseur et surface pour les cristaux étincelants ; quelques cristaux rares sont visibles aussi dans l'épaisseur des cristallins.

Les fonds d'yeux sont normaux.

II. — Un deuxième bilan est effectué au cours de la troisième hospitalisation du 2 septembre 1959 au 15 septembre 1959.

Le retard statural est toujours important :

— Huit ans — 94 cm (— 26 %) — 13,500 kg.

Son état général est assez bon ; elle mène une vie sensiblement normale, mais présente une photophobie qui l'oblige en permanence à porter des lunettes noires.

Bilan humoral :

— Anémie à 2.300.000.

— Plaquettes : 225.000.

— Rétraction du caillot normale.

— Prothrombine supérieure à 65 %.

— Tolérance à l'héparine normale.

Cette anémie sera traitée par transfusion (groupe sanguin ARH +).

— Dans les urines, présence de sucre, d'albumine (entre 3 et 4 g/ 24 h).

— Clearance de la créatinine endogène : 22 cm³.

— Ionogramme sanguin normal.

— Calcium, phosphore, phosphatases : normaux.

— Protides normaux : 63 g.

— Urée sanguine : 0,68.

— Ionogramme urinaire : concentration faible de l'urée : 4 g/ ; 3 g/24 h.

Une épreuve de perfusion calcique a été pratiquée pour étudier le taux de réabsorption du phosphore.

Perfusion pendant trois heures d'une solution comptant 300 g de calcium. La calcémie passe de 91 à 126 mg et redescend à 88 mg au bout de vingt-quatre heures.

Aucune influence sur le taux de réabsorption tubulaire du phosphore, qui se maintient entre 50 et 60 % pendant les trois jours de l'épreuve.

— Taux de calcium fixé : 80 % en neuf heures.

— Le chromatogramme des acides aminés est normal avant et après perfusion calcique.

Guillemette quitte le service le 15 septembre 1959 sur la demande des parents alors qu'on se proposait d'étudier chez elle le métabolisme des acides aminés soufrés marqués, et l'influence de la cystéamine, substance solubilisant la cystine *in vitro*.

La malade revient dans le service le 11 novembre 1959 dans un état d'anémie intense. Elle aurait fait des épistaxis à répétition à la suite d'une chute. Mais au cours de l'hospitalisation, des hémorragies digestives surviennent et accentuent l'anémie : l'examen clinique à l'entrée met en évidence le tableau d'une anémie post-hémorragique accompagnée d'une hépatosplénomégalie, d'un petit souffle systolique mésocardiaque. L'hémogramme du 19 novembre 1959 montre :

— G.R. : 1.950.000.

— Hb : 35 %.

- V.G. : 0,91.
- G.B. : 7.000 :
 - Poly. neutro : 60 %
 - Poly. éosino. : 5 %.
 - Lymphocytes : 15 %.
 - Grands lymphocytes : 10 %.
 - Monocytes : 10 %.

Malgré les nombreuses transfusions de sang, le syndrome hémorragique persiste.

- Les études immuno-hématologiques sont normales.
- Le myélogramme ne montre pas d'éléments anormaux.
- Le temps de Quick standard : 75 %.
- Test à la ventouse : normal.
- Test à l'héparine : révèle une légère hypocoaguabilité.

Le 29 novembre 1959, dans la nuit, l'enfant fait un accident hémorragique important : émission de sang pur noir et rouge dans les selles. L'examen révèle une pâleur intense, quelques pétéchieis sur le visage. La tension artérielle est à 21-16.

Le 30 novembre, un nouveau bilan est effectué :

- G.R. : 2.000.000.
- G.B. : 9.400.
- Urée sanguine : 4,75 g/l.
- Δ : — 0,70.
- Δc : — 0,56.
- Chlore : 91 meq/l.
- R.A. : 9,5 meq/l.
- Protides : 15 meq.
- K : 3,6 meq.
- Na : 158 meq.
- pH : 7,28.

Le 1^{er} décembre, l'état général est stationnaire :

- La T.A. : 12,5-8.
- On note l'existence d'un frottement péricardique intense à l'auscultation.
- L'anémie persiste ; G.R. : 1.800.000.

L'enfant sort le 2 décembre 1959 sur la demande des parents.

OBSERVATION N° 3

Michèle N... est née à terme, après un accouchement normal, pesant 3,500 kg et mesurant 0,50 m. Elle a crié immédiatement. La grossesse avait été normale. En 1951, la mère de Michèle a eu une nouvelle grossesse interrompue par un môle hydatiforme. Mis à part cet incident, les parents sont bien portants. Ses grands-

parents paternels ont présenté des affections rénales : sa grand-mère, une affection rénale non précisée ; le grand-père, une tuberculose rénale dont il est décédé à l'âge de trente ans. Ce grand-père et cette grand-mère étaient cousins germains.

L'enfant a été nourrie au sein jusqu'à sept mois. Mais déjà, à partir de l'âge de deux mois, apparaissent des signes anormaux que l'on peut grouper de la façon suivante :

1° Des épisodes fébriles fréquents qualifiés rhino-pharyngite, otite, infection intestinale, sans que la preuve de ces localisations apparaisse avec évidence.

2° Une anorexie rebelle aux variations de régime.

3° Un arrêt de la croissance en taille et en poids et des vomissements fréquents.

4° Un rachitisme très accentué apparu vers cinq mois, sensible à la vitamine D et guéri vers dix mois.

5° Des accès de déshydratation aiguë avec ballonnement intestinal et soif très vive.

A onze mois, on découvre dans l'urine de l'albumine dont la présence est inconstante, et une substance réduisant la liqueur de Fehling. L'urée sanguine est à 0,35 par litre. La chromatographie sur papier montre l'élimination urinaire de 14 amino-acides.

A dix-huit mois, elle se tient debout, se déplace facilement dans son parc. Elle mesure 68 cm, pèse 10 kg. Elle n'a plus de signes de rachitisme, mais sa fontanelle n'est pas fermée. Elle a 12 dents. Son appétit est toujours très mauvais ; elle absorbe plus d'un litre d'eau par jour. Son psychisme est normal au point de vue intellectuel et caractériel. Un nouveau dosage d'urée montre 0,20 par litre.

Elle fait un premier séjour à l'hôpital en mars 1952. Elle a alors trois ans et quatre mois. Elle est harmonieusement développée, mais maigre et déshydratée. Elle pèse 7,800 kg et mesure 73 cm. La dentition a été complète à deux ans et demi. Elle a marché à vingt mois. Elle n'a plus jamais de fièvre ; son appétit est médiocre ; elle est très constipée et a toujours soif.

Les examens radiologiques montrent un squelette normal, sans rachitisme ni ostéoporose. Les examens chimiques montrent la persistance de l'albuminurie ; par contre, la melliturie et l'hyper-amino-acidurie ont disparu. L'urée sanguine s'est élevée à 0,70 par litre.

Les électrolytes, la glycémie, le calcium, la phosphorémie et la protidémie sont normaux.

L'examen oculaire à la lampe à fente montre dans la cornée d'innombrables points brillants et scintillants, et le diagnostic de cystinose est posé.

Le traitement prescrit pour l'anémie est l'association de vitamine C, d'androstine-diols et d'acide adénosine-tri-phosphorique.

L'année s'est passée sans aucun trouble, ni maladie. L'enfant fait un second séjour à l'hôpital en mai 1953. Son état général est meilleur, cependant l'enfant est toujours pâle et hypotrophique.

Elle pèse 9,200 kg et mesure 80 cm.

Elle n'a ni rachitisme, ni adénopathie. L'abdomen est souple, non ballonné, non douloureux. Le foie est palpable, insensible, non augmenté de volume. La rate est normale, ainsi que le cœur et les poumons.

Elle présente une photophobie nette depuis six mois.

Les examens radiologiques montrent un squelette normal. Les examens chimiques indiquent : l'albuminurie, l'hypokaliémie, l'hyperazotémie (0,83g/l), une phosphorémie plus élevée que l'année passée, à peu près normales. La chromatographie sur papier montre à nouveau une amino-acidurie importante. L'examen oculaire à la lampe à fente révèle la persistance des cristaux de cystine. Enfin ceux-ci sont mis en évidence, en abondance dans la moelle osseuse. L'électrophorèse sur papier des protéines du sang montre une augmentation des α_2 -globulines.

Le traitement prescrit est vitamine B, A.T.P. et dipropionate d'androstine-diol.

Depuis cette date, l'état de l'enfant s'est peu modifié. En décembre 1953, elle mesure 83 cm, pèse 9,400 kg. Sa photophobie est nettement plus accentuée.

De 1953 à juin 1955, l'enfant a été revue à plusieurs reprises. L'évolution de la maladie s'est traduite par une accentuation de la photophobie, par des crises de paralysie périodique en rapport probable avec l'hypokaliémie, et par une aggravation progressive de l'atteinte rénale.

A l'âge de six ans et demi, elle pèse 12 kg et mesure 86 cm. Un bilan pratiqué à ce moment nous révèle l'albuminurie, l'absence de glycosurie, une anémie à 1.860.000 globules rouges avec 6 g/l d'hémoglobine, et les résultats suivants :

- Urée (sang) : 2,50 g/l.
- Cholestérol (sang) : 2,88 g/l.
- Ca sanguin : 64 mg/l.
- Phosphore : 63 mg/l.
- Phosphatases alcalines : 3 U.B.
- CO_3H : 12 meq/l.
- Cl : 104 meq/l.
- Na : 126 meq/l.
- K : 3,8 meq/l.
- Glycémie : 1,08 g/l.
- Coefficient de réabsorption tubulaire du phosphore : 77 %.
- Epreuve de surcharge en NH_4Cl : pas d'augmentation de l'ammoniaque urinaire.
- Amino-acidurie : 14 taches à la chromatographie.

Peu après son retour chez elle, en province, l'enfant est décédée à la suite d'un coma urémique. La vérification anatomique n'a pu être faite.

OBSERVATION N° 4

Mireille N... est née à terme, après un accouchement normal, pesant 2,750 kg. La grossesse avait été normale. Elle est nourrie au lait maternel pendant les quatre premiers mois. Pour une raison inconnue, l'enfant est sevrée. C'est alors qu'apparaissent les premiers troubles qui inquiètent la famille. L'enfant refuse les biberons, se met à vomir à chaque essai d'alimentation. Par contre, elle montre une avidité élective pour l'eau. A partir de cette période, la chute de poids est régulière.

Les parents sont d'autant plus inquiets que leur première enfant, atteinte de cystinose, est décédée à l'âge de six ans et demi (voir *obs. n° 3*). Leur troisième enfant, de sexe masculin, est par contre bien portant.

Nous voyons Mireille à l'âge de sept mois et demi. Elle entre dans le service le 26 novembre 1957 après consultation du Professeur ROYER.

Elle présente à cette période un discret retard staturo-pondéral puisqu'elle pèse 5,600 kg et mesure 65 cm.

Le développement psychique est normal.

Le teint est pâle.

La plupart des éléments de l'examen clinique sont normaux.

On ne note pas de signe de rachitisme :

- pas de splénomégalie ;
- pas d'hépatomégalie ;
- pas d'anomalie du système cardiovasculaire ;
- pas d'anomalie du système nerveux.

Des examens complémentaires furent pratiqués :

Héмограмме :

- G.R. : 3.500.000.
- Hb : 65 %.
- V.G. : 0,92.
- G.B. : 15.600 :
 - P.N. : 68 %.
 - Lymphocytes : 18 %.
 - Grands lymphocytes : 2 %.
 - Monocytes : 11 %.
- pH : 7,36.

Ionogramme sanguin :

- CO_3H^- : 19,5 meq/l.
- Cl : 103 meq.
- Na : 138 meq.
- K : 3,6 meq.
- Protides : 65 g.
- Urée sanguine : 0,15 g ‰.
- Glycémie : 1 g ‰.

Urines :

- Na : 6,15 meq/24 h.
- K : 7,7 meq.
- pH : 6,1.
- Albumine : 0,13 g/24 h.
- Culot urinaire : nombreux cylindres granuleux et hyalins.
- Acides aminés (chromatographie : hyper-amino-acidurie considérable et caractéristique de la cystinose.
- Radio du squelette : normale.
- Fond d'œil : normal.

- Examen oculaire à la lampe à fente (29 novembre 1957) : normal.
- Ponction de la moelle sternale (29 novembre 1957) : pas de cristaux de cystine visible.

Malgré le manque de preuves formelles, le diagnostic de cystinose est fort vraisemblable.

Deux ordres d'arguments permettent d'envisager ce diagnostic :

1° La survenue d'un cas semblable dans la fratrie.

2° Les signes cliniques et biologiques retrouvés lors de l'hospitalisation qui comprennent :

- a) une hypotrophie staturo-pondérale avec polydypsie et instabilité thermique ;
- b) des anomalies tubulaires :
 - troubles de la concentration ;
 - albuminurie ;
 - hyper-amino-acidurie.

Signes qui révèlent l'existence d'une néphropathie débutante précocement diagnostiquée.

Sur la demande des parents, l'enfant quitte le service le 30 novembre 1957.

Il recevra pendant quinze mois un comprimé par jour de técadron. Il est suivi périodiquement par le médecin traitant qui établit le tableau suivant :

	Poids	Taille	Urines	Photophobie
— Novembre 1957	5,6 kg	66 cm	Sucre + Alb. +	0
— Avril 1958	5,6 kg	67 cm	Alb. +	0
— Juin 1959 (arrêt du técadron)	6,2 kg	67 cm	Alb. +	0
— Novembre 1959	7,7 kg	74 cm	Alb. = 0	0
— Mars 1960	7,9 kg	75 cm	Sucre = 0 Alb. = 0	0
— Octobre 1960	8,1 kg	78 cm	Sucre = 0 Alb. = 0	0

Un nouveau bilan est effectué le 7 octobre 1960 :

Ionogramme sanguin :

- Na : 132 meq/l.
- K : 2,6 meq/l.
- Urée : 0,80 g/l.

La radio du squelette est normale.

OBSERVATION N° 5

Denis F... est né au huitième mois d'une grossesse qui, par ailleurs, avait évolué sans incident.

Le père et la mère sont en bonne santé, de même que ses trois frères : on ne note pas de notion de consanguinité.

Dès la naissance, l'enfant a été mis à l'allaitement artificiel et à partir de trois mois et demi l'allaitement est complété par de la farine, du jus d'orange.

Le développement psycho-moteur est parfaitement normal jusqu'à l'âge de un an : il mesure alors 70 cm, pèse 9,500 kg, se tient debout, prononce quelques mots. Il n'avait pas de troubles de l'appétit, pas de troubles digestifs, pas de soif anormale.

Mais depuis lors, la mère remarque un arrêt de croissance à la fois staturale et pondérale malgré une alimentation satisfaisante ; elle consulte son médecin en mars 1959. Denis avait alors treize mois.

Nous n'avons pas de résultat des examens complémentaires pratiqués, mais nous savons qu'il existait à ce moment un rachitisme. L'enfant est traité par du calcium et du bicarbonate de soude. Ce traitement, poursuivi pendant un an et complété par trois ampoules de stérogyl 15, n'a aucun résultat sur le développement staturo-pondéral et l'enfant est hospitalisé à Caen en avril 1960 à l'âge de vingt-six mois.

Le bilan pratiqué à ce moment révèle les résultats suivants :

Ionogramme sanguin :

- CO_3H : 15,3 meq/l.
- Cl : 116 meq.
- Na : 139 meq.
- K : 4 meq.
- Ca : 100 mg/l.
- P : 17 mg/l.
- Phosphatases alcalines : 31 U.B.
- Protides : 77 g‰.
- Glycémie : 0,79 g‰.
- Urée : 0,36 ‰.

Urines :

- pH : 6,9.
- Albumine : 0,40 g/24 h.
- Sucre : 3,40 g/24 h.
- Phosphore : 345 meq/24 h.
- Hyper-amino-acidurie.

Devant ce rachitisme persistant malgré le traitement et ce bilan biologique, le diagnostic de syndrome de de Toni-Debré-Fanconi est évoqué et Denis est adressé dans le service du Professeur Julien MARIE, salle Grancher, le 1^{er} octobre 1960.

Il pèse alors 9,475 kg, mesure 72,5 cm ; il est âgé de deux ans et demi. Il n'a pas pris de poids depuis l'âge de un an et sa croissance en taille n'a été que de 2,5 cm.

L'examen clinique montre :

- un rachitisme évident avec bourrelets épiphysaires et chapelet costal visibles et palpables ;
- un genu valgum très prononcé ;
- le foie et la rate sont nettement palpables ;
- il n'y a pas d'adénomégalie superficielle pathologique ;
- il n'y a pas de photophobie ;
- le développement psychique est normal.

On pratique un nouveau bilan :

Hémogramme :

- G.R. : 4.250.000.
- Hb : 11 g.
- G.B. : 6.600.
- Polynucléaires neutrophiles : 42 %.
- Polynucléaires éosinophiles : 7 %.

Ionogramme sanguin :

- pH : 7,28.
- CO_2H : 13,40 meq/l.
- Cl : 118 meq.
- Na : 134.
- K : 4,5.
- P : 19 mg/l.
- Phosphatases : 13 U. Bodansky.
- Protides : 73 g ‰.
- Urée : 0,17 ‰.
- Glycémie : 1,06 ‰.
- Lipides : 7,50 g ‰.

Urines :

- Albumine : 0,40 g/24 h.
- Cl : 16,6 meq/24 h.
- Na : 7 meq/24 h.
- K : 24 meq/24 h.
- P : 287 meq/24 h.
- Ca : 24 mg/24 h.
- Sucre : 3,50 g/24 h.

- Chromatographie : hyper-amino-acidurie importante. Dans l'ensemble, tous les chiffres trouvés sont quinze à vingt fois supérieurs aux taux normaux. Présence non dosable de cystine.
- Clearance (créatine endogène) : $66 \text{ cm}^3/\text{minute}$.
- Volhard (1012-1030).
- Diurèse : $250 \text{ cm}^3/24 \text{ h}$.
- U.I.V. : normale.

La mise en évidence de la cystine a été relativement facile puisque les cristaux ont été retrouvés dès le deuxième myélogramme et au deuxième examen oculaire à la lampe à fente.

Un essai de traitement à la cystéamine a montré :

- Aucune amélioration clinique.
- Pas d'augmentation de l'élimination de soufre organique.
- Une acidification :
 - une augmentation du Cl : 108, puis 116 meq/l ;
 - une augmentation de l'acidité titrable et de l'ammoniaque urinaire ;
 - une augmentation de la calciurie de 47 à 88 mg.

On fait alors une épreuve d'acidification au ClNH_4 .

L'ionogramme sanguin s'est modifié :

- R.A. passant de 23 à 14,4 meq/l.
- Cl passant de 108 à 112 meq/l.

L'acidité titrable urinaire s'est peu modifiée : 4 à 5,7.

Le pH urinaire a baissé : (5).

Les éliminations de Cl, Na, K, Ca sont restées inchangées.

Une perfusion en douze heures de 1.500 mg de Ca par m^2 a donné les résultats suivants :

- Ca non éliminé : 60 %.
- Phosphatiurie passant de 225 à 90 mg.
- Calciurie passant de 74 à 237 mg/24 h.

Un traitement par le CO_3HNa , à la dose de 4 g par jour, est donné dans le double but : de corriger les anomalies sanguines, de diminuer l'élimination calcique et de traiter ainsi le rachitisme.

Très vite l'ionogramme sanguin est redevenu normal.

L'élimination calcique urinaire est tombée passagèrement à 4 mg par vingt-quatre heures. Cette dose s'est avérée insuffisante, l'état osseux ne s'étant pas modifié, et l'enfant a été mis à 6 g de CO_3HNa , en régime sans chlore, avec apport normal de calcium et de vitamine D à la dose physiologique. Après quinze jours de ce traitement, la chlorémie est devenue normale. Mais les radios du squelette ne montrent pas de modification. Après cinq mois dans le service, le poids est changé : 9,400 kg.

La taille est à 75 cm : il a grandi de 2,5 cm.

OBSERVATION N° 6

Catherine R... est hospitalisée dans le service à l'âge de treize mois pour un retard staturo-pondéral.

Elle est fille unique. Ses parents et grands-parents sont bien portants : on ne note pas de notion de consanguinité.

Elle serait née quinze jours après terme, pesant 3,150 kg. La durée du travail fut de douze heures et l'on dut intervenir par un forceps. Cependant, l'enfant n'a pas été réanimée car elle a crié immédiatement et on ne nota pas de troubles particuliers après cet accouchement difficile. Le développement psycho-moteur se fait normalement : l'enfant sourit à deux mois, se tient assise à quatre mois. Elle est allaitée au sein pendant les quinze premiers jours de la vie, puis elle est mise à l'allaitement artificiel avec introduction de farine et de jus de fruit à la fin du premier mois, de légume à cinq mois, de jus de viande à six mois. Elle reçoit pendant les deux premiers mois, six flacons d'hydrosol polyvitaminé B.O.N. La croissance est extrêmement satisfaisante jusqu'à l'âge de huit mois. Elle pèse alors 8,440 kg. Elle n'aurait jamais eu de troubles digestifs, si ce n'est qu'une tendance légère à la constipation. Elle est gaie, très éveillée et marche dans son parc.

En juillet 1960, apparaissent les premiers troubles : vomissements, anorexie, soif vive. Le diagnostic posé par le médecin traitant est celui de vomissements acétonémiques et l'enfant est mise au régime bouillon et au traitement par du bicarbonate de soude. Malgré ce traitement, les signes persistent ; l'acétone est constamment retrouvé dans les urines.

En novembre 1960, Catherine est hospitalisée dans un hôpital de Brest où l'on découvre : une glycosurie à 12 g/l, une albuminurie à 4 g/l, de l'acétonurie à l'état de trace. Elle sort avec le diagnostic d'anorexie mentale et elle est traitée par du Kaneuron.

En décembre 1960, devant la persistance du syndrome digestif, on demande un transit baryté qui décèle l'existence d'une plicature gastrique et d'un mégacolicho-colon. Elle reçoit comme traitement du nestargel et du dibromure d'atropine.

En janvier 1961, devant l'évolution chronique de ce syndrome digestif, elle est adressée dans le service.

A l'examen, Catherine, âgée de treize mois, pèse 7,450 kg et mesure 72,5 cm. Elle est hypotrophique, hypotonique et légèrement deshydratée. Très rapidement, on est frappé par l'instabilité thermique, la soif très vive, l'anorexie marquée ; l'état de constipation chronique, les vomissements sont fréquents. Il n'existe pas de photophobie.

Le signe le plus évident à l'examen de bourrelets épiphysaires au niveau des membres supérieurs et des membres inférieurs : ces derniers sont très amaigris mais il n'existe pas d'incurvation. La fontanelle est ouverte ; l'enfant a 8 dents. Les poudrons, le foie, la rate, les fosses lombaires, les aires ganglionnaires sont normaux ; le cœur et la tension artérielle également.

Le premier bilan est effectué alors que l'enfant présente de légers signes de déshydratation déclenchés par l'accentuation des vomissement.

Hémogramme :

- G.R. : 4.500.000 — Hb : 12 g — V.G. : 0,70
- G.B. : 20.000
- Polynucléaires neutrophiles : 61 %

Ionogramme sanguin :

- pH : 7,19
- R.A. : 11,7 meq
- Cl : 104 meq/l
- Na : 125 meq
- K : 3,2 meq
- Urée : 0,22
- Protides : 8,49 %
- A. acétyl-acétique : ++

Ionogramme urinaire :

- Cl : 5,5 meq/24 h.
- Na : 3 meq/24 h.
- K : 4 meq/24 h.

Après réhydratation :

Ionogramme sanguin :

- pH : 7,34.
- Cl : 97 meq/l.
- Na : 120 meq/l.
- K : 3,8 meq/l.
- Protides : 6,3 g₁₀₀.

— La ponction sternale montre la présence de très nombreuses formations cristallines évoquant la structure de cristaux de cystine.

Les jours suivants, l'état général s'altère rapidement.

— La déshydratation est intense.

— Des pétéchies apparaissent au niveau de l'abdomen.

— La dyspnée est importante et l'examen radiologique révèle l'existence d'un pneumothorax gauche et de nombreuses opacités au niveau du poumon droit évoquant l'existence d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire sévère qui emporte l'enfant malgré les traitements entrepris.

Conclusion

Alors que la pathogénie de la cystinose demeure inconnue, le tableau clinique est actuellement bien établi.

La forme habituelle de début est une insuffisance rénale à prédominance tubulaire : parmi les signes les plus constants, il faut noter la fréquence de la polyurie avec polydipsie, de l'hyper-amino-acidurie, de l'hypokaliémie.

Nous n'avons pas observé, comme le signalent certains auteurs, les formes à début dissocié tels que le diabète insipide isolé, ou l'acidose hyperchlorémique à évolution chronique.

Le tableau se complète par l'apparition d'un rachitisme modérément vitamino-résistant.

Puis une insuffisance rénale globale va s'installer progressivement, en même temps que les signes d'insuffisance tubulaire vont s'améliorer.

La mort survient, le plus souvent, vers six à huit ans, dans un tableau d'urémie chronique.

Dans une de nos observations cependant, nous avons relevé un cas à évolution subaiguë, la mort étant survenue dans la deuxième année de la vie, à la suite d'une déshydratation aiguë compliquée d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire.

En général, le tableau clinique de la cystinose ne se différencie guère de celui des néphropathies chroniques à début précoce de l'enfance, dont nous faisons ici un bref rappel :

A) NÉPHROPATHIES CHRONIQUES CONGÉNITALES

1° Héréditaires :

- *oxalose* ;
- *néphronophtisie familiale de Fanconi* ;
- *syndrome de Lowe*.

2° Non héréditaires :

- *néphrite interstitielle chronique* ;
- *dysplasie rénale* ;
- *hypoplasie rénale*.

B) PYÉLONÉPHRITE ASCENDANTE

Une remarque nous paraît donc essentielle : le diagnostic de cystinose ne peut se faire ni sur le nanisme rachitique, ni sur le syndrome biologique de l'insuffisance tubulaire, ni sur la chromatographie urinaire, tous ces signes n'étant absolument pas pathognomoniques. La lampe à fente elle-même qui montre les points brillants cristallins, ne peut en préciser la nature chimique ; seule la cristallographie est capitale.

Il importe donc d'effectuer la recherche des cristaux de cystine dans le prélèvement clinique le plus simple, celui de la moelle osseuse.

Cet examen banal pourra prétendre être systématique devant toute néphropathie chronique à début précoce de l'enfance, systématique aussi dans le dépistage précoce de cas pouvant exister dans une fratrie avant même l'apparition des premiers signes d'insuffisance tubulaire.

Malheureusement le traitement reste décevant et n'empêche pas l'évolution inexorable vers la mort. Parmi les nombreux essais de traitement préconisés, nous avons utilisé dans deux de nos observations la cystéamine, dans le but de solubiliser la cystine et déterminer ainsi son élimination. Mais ces essais se sont soldés par des échecs.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons fait une revue générale de la cystinose. Il s'agit d'une affection héréditaire du métabolisme dont la transmission a un caractère récessif frappant le nourrisson et le jeune enfant, d'évolution fatale.

— Le tableau clinique et biologique est dominé au début par les signes d'une insuffisance tubulaire pure accompagnée par un nanisme avec rachitisme vitamino-résistant où le danger vital est la déshydratation, l'infection, et évoluant par la suite plus ou moins précocement vers une insuffisance rénale globale et urémie progressive.

— Les moyens de diagnostic sont l'examen oculaire à la lampe à fente, la ponction de la moelle sternale qui permettent de mettre en évidence la surcharge cristalline.

— La pathogénie de cette thésaurismose cystinique est actuellement inconnue.

II. — Nous avons rapporté six observations personnelles dont trois inédites, dans lesquelles nous avons retrouvé les signes qui caractérisent la maladie.

Parmi ces cas, trois sont morts, deux d'urémie progressive, le troisième des suites d'une déshydratation compliquée de staphylococcie pulmonaire. Les trois autres, encore vivants, ont subi un essai de traitement à la cystéamine, substance qui, *in vitro*, forme avec la cystine un composé soluble : les résultats sont nuls.

III. — Nous insistons, pour terminer, sur la notion que devant toute néphropathie chronique à début précoce de l'enfance, il importe de dépister la cystinose par la recherche systématique de la cystine dans le prélèvement clinique le plus simple, celui de la moelle osseuse.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
J. MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN (E.). — Familiare Cystindiathese. (*Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1903, 38, 557.)
- AVIGNON (M. d') et VAHLQUIST (B.). — Un cas de cystinose. Syndrome de Fanconi-De Toni-Debré. (*Arch. Franç. Pédiat.*, 1949, 6, 351.)
- BENOIT (W.). — Calcinosis universalis. (*Beitr. Path. Anat. u. Allg. Path.*, 1935, 94, 611.)
- BEUMER (H.) und WEPLEN (W.). — Ueber die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit. (*Klin. Wochschr.*, 1937, 16, 8.)
- BICKEL (H.). — Papier chromatographische untersuchungen an Urin and Plasma bei Cystinspeicherkrankheit. (*Zeitsch. Kinderheilk.*, 1952, 72, 15.)
- BICKEL (H.), BAAR (H.S.) et coll. — Cystine storage disease with amino-aciduria and dwarfism. (*Acta Paediatrica*, 1952, 90, 237.)
- BÖHNCKE (H.), WEYERS (H.) and TEPE (H.J.). — Beobachtungen bei Cystinspeicherkrankheit. (*Zeitsch. Kinderheilk.*, 1952, 72, 1.)
- BROENDSTRUP (P.). — Infantile cystinosis with cystine crystals in cornea and conjunctiva. (*Acta Ophth.*, 1952, 72, 1.)
- BROWN (R.J.K.). — A clinico pathological study of cystinosis in two siblings. (*Arch. Dis. Childh.*, 1952, 27, 428.)
- BURKI (E.). — Über Augenveränderungen bei der Cystinkrankheit. (*Ann. Paediat.*, 1941, 156, 324.)
- CAUSSADE (L.), NEIMANN (N.) et PIERSON (M.). — Considérations sur la cystinose. (*Presse Médicale*, 1954, 31, 646.)
- CAUSSADE (L.), VÉRAIN (M.) et NEIMANN (N.). — Sur trois variétés de nanisme rénal: 1) Nanisme rénal pur; 2) Forme associée au rachitisme ostéoclasique; 3) Forme associée à l'ictère hémolytique. (*Arch. de Méd. d. Enf.*, 1940, 43, 65.)
- CLARKE (B.E.) and JACKSON (H.F.). — Cystinosis: a report of two cases with post-mortem examination. (*Am. J. Path.*, 1950, 26, 726.)

- CREVELD (S. van) and GRUNNBAUM (A.). — Renal rickets and cystinuria. (*Acta Paediat.*, 1942, 29, 183.)
- DEBRÉ (R.), MARIE (J.), CLÉRET (F.) et MESSIMY (R.). — Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie. (*Arch. Méd. des Enf.*, 1934, 37, 597.)
- DEBRÉ (R.). — Le syndrome de diabète rénal avec rachitisme ostéomalacique incurable et troubles du développement chez l'enfant. (Paris, Doin et Cie éd., 1947.)
- DEBRÉ (R.) et ROYER (P.). — Deux cas de cystinose avec diabète gluco-amino-phosphatique. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, 1954, t. XI, 7, 673-695.)
- DENT (C.E.). — Der Aminosäurestoffwechsel. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1950, 80, 752.)
- Partition chromatography on paper: a qualitative method for identifying aminoacids in urine, and its application to the Fanconi syndrome. (*Conference on the Metabolic Aspects of Convalescence*. Transaction of the Fourteenth Meeting, nov. 12-13, 1946 New York, Josiah Macy J.R. Foundation, 1947, pp. 126-157.)
- DENT (C.E.) und HARRIS (H.). — *Ann. Enzen.*, 1951, 16, 60.
- DENT (C.E.). — *Biochem. J.*, 1947, 41, 240.
- DESPIAN. — Sur une déviation congénitale du métabolisme des acides aminés chez l'enfant: cystinose, cystinurie, lithiase cystinique. (*Thèse*, Bordeaux, 1951.)
- DIMSON (J.B.). — Fanconi syndrome in two siblings. (*Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Ped.*, 1952, 45, 454.)
- DRABLOS (A.). — The De Toni-Fanconi syndrome with cystinosis. (*Acta Paediat.*, 1951, 40, 438.)
- EDERLEIN (W.R.). — Aminoaciduria in childhood: cystinuria and cystinosis. (*Amer. J. Med. Soc.*, 1953, 225, 677.)
- ESSER (E.). — Zur diagnose der Cystinkrankheit. (*Ann. Paediatr.*, 1941, 156, 344.)
- FANCONI (G.). — Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1931, 133, 257.)
- Der frühinfantile nephrotischglykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1936, 147, 299.)
- Der nephrotisch Glykosmische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer rachitis. (*Deutsche Med. Wochschr.*, 1936, 29, 1169.)
- FANCONI (G.) und STURZENEGGER (H.). — Zur pathologischen anatomie des frühinfantilenephrotische Glykosmischer Zwergwuchses mit hypophosphatämischer rachitis (Fanconi). (*Ann. Paediat.*, 1939, 153, 1.)
- FANCONI (G.) und BICKEL (H.). — Die chronische aminoacidmische (aminosäurediabetes oder nephrotisch-glukosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und ter cystinkrankheit. (*Helvet. Paediat. Acta*, 1949, 4, 359.)

- FANCONI (G.). — Weitere Beiträge zur Cystinkrankheit (der Aminodiabetes). (*Helvet. Paediat. Acta*, 1946, 1, 183.)
- FORNARA (P.). — Glicosuria normoglicemica (diabete renale) con nefrite e rachitismo renale e diabete vero con normoglicemia iniziale e glicosuria oscillante. (*Boll. d. Soc. Ital. di Pediat.*, 1935, 3, 187.)
- FREUDENBERG (E.). — Knochenganalyse eines Falles von Cystinkrankheit. (*Ann. Paediat.*, 1941, 156, 335.)
- Cystinosis: cystine disease (Lignac's disease) in children. (In *Advances in Pediatrics*, New York, Interscience Publishers, Inc., 1949, vol. 4, p. 265.)
 - Weitere Beobachtungen zur Frage der « Cystinosis ». (*Ann. Paediat.*, 1954, 182, 85.)
- FELIX. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1948, 78, 1165.
- GITTLEMAN (I.F.), PINCUS (J.B.). — Rickets associated with dwarfism, glycosuria, ketonuria and albuminuria. (*Ann. J. Dis. Child.*, 1940, 60, 1351.)
- GOLDMANN (F.), EKSTEIN (G.). — Renal dwarfism due to tubular dysfunction: clinical and metabolic studies of a case. (*J. Pediat.*, 1939, 15, 53.)
- GUILD (H.G.), PIERCE (J.A.) and LILIENTHAL (J.L.). — An unfamiliar rachitic syndrome. (*Am. J. Dis. Child.*, 1937, 54, 1186.)
- GUILD (H.G.), WALSCH (B.) and HOOVERER (R.E.). — Ocular cystinosis. (*Amer. J. Ophth.*, 1952, 35, 1241.)
- HANHART (E.). — Erbpathologie des Stoffwechsels. (*Handb. Erbpathol. d. Menschen*, Berlin, 1940, IV/2, 791.)
- HERMANN (F.), BICKEL (H.), FANCONI (G.). — Einführung in die Klinische Papierchromatographie. (*Helvet. Paediat. Acta*, 1949, 4, 397.)
- HINGSTON (J.). — *Brit. Med. J.*, 1949, 1394.
- HOTTINGER (A.). — Über Cystin-Diathese. (*Ann. Paediat.*, 1941, 156, 257.)
- Zur Cystindiathese. (*Ann. Paediat.*, 1947, 169, 272.)
- JACKSON (H.F.) and CLARKE (B.E.). — Cystinosis. Report of two cases with post-mortem examination. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1953, 85, 531.)
- JEUNE (M.), ETIENNE (R.) et CHARRAT (R.). — Un cas de syndrome de Debré-De Toni-Fanconi par cystinose. (*Pédiatrie*, 1952, 7, 159.)
- JEUNE (M.), VIATEL (M.), ETIENNE (R.) et VIBERT (J.). — La cystinose. (*Revue Lyon. de Méd.*, 1953, 2, 1.)
- KENNEDY (J.A.). — Cystinosis with crystals deposited in the cornea and conjunctiva; report of a case. (*Amer. J. Ophth.*, 1952, 35, 1596.)
- KING (F.P.) and LOCHRIDGE (E.P.). — Cystinosis; report of a case with chemical isolation and quantitative determination of cystine in lymph nodes, spleen and liver. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1951, 82, 446.)

- LEWIS (H.B.). — The occurrence of cystinuria in healthy young men and women. (*Ann. Int. Med.*, 1932, 6, 183.)
- LINNEWEH (F.). — Beitrag zur Frage der chronischen aminoaciduric (Vergleichende Untersuchungen über Cystinuric und Cystinspeicherkrankheit). (*Klin. Wschr.*, 1951, 29, 633.)
- LELONG (M.). — Nanisme rénal précoce avec rachitisme, troubles thermiques, hépatomégalie et glycosurie. (*Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1938, 54, 1250.)
- LIGNAC (G.O.E.). — Über Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern. (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1924, 145, 139.)
- Deranged cystine metabolism in children. (*Nederl. Tydschr. Geneesk.*, 1925, 69, 819.)
 - Zystinbefunde bei einer bestimmten Kinderkrankheit. (*Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch.*, 1926, 21, 303.)
 - A syndrome consisting of affection of the kidneys, stunted growth, rickets and disturbed cystine metabolism. (*Am. J. of the Med. Sc.*, 1938, 196, 542.)
 - Über Störung des Cystinstoffwechsels. (*München. Med. Wchnschr.*, 1924, 71, 1016.)
- MAC CUNE (D.J.), MASON (H.H.) and CLARKE (H.T.). — Intractable hypophosphatemic rickets with renal glycosuria and acidosis (the Fanconi syndrome). (*Am. J. Dis. Child.*, 1943, 65, 81.)
- MASCHAS (H.), LAMOTTE (M.), LAMOTTE-BARILLON (S.) et BARBIER (P.). — Un cas de cystinose révélée par une lithiase urinaire. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, 491.)
- MONOD (C.). — Un cas de cystinose. (*Helv. Paediat. Acta*, 1951, 6, 534.)
- NOBÉCOURT (P.), CATHALA (J.), BRISKAS (S.B.) et MOREL. — Grand rachitisme hypotrophique et ostéomalacique avec hépatosplénomégalie, glycosurie, albuminurie, hypophosphatémie et acidose (nanisme glyconéphrosique avec rachitisme hypophosphatémique de Fanconi). (*Arch. Méd. des Enf.*, 1938, 41, 204.)
- PACHE (H.D.). — Über die Cystein-Cystinstoffwechselstörung der ersten Lebenszeit und ihre Beziehung zu Zwergwuchs und renaler Rachitis. (*Ztschr. f. Kinderh.*, 1940, 62, 1.)
- PRAKKEN (H.). — *J. Pediat.*, 1952, 40, 186.
- ROULET (F.). — Das anatomische Bild der Cystinkrankheit mit Zwergwuchs. (*Ann. Paediat.*, 1941, 156, 284.)
- ROSSLE (R.). — Beiträge zur Frage der Speicherungskrankheiten. (*Verhandl. Deutsch. Path. Gesellsch.*, 1938, 31, 133.)
- RUSSEL (D.S.) and BARRIE (H.J.). — Storage of cystin in the reticulo-endothelial system and its association with chronic nephritis and renal rickets. (*Lancet*, 1936, 2, 899.)

- REPAPORT (M.). — Inborn errors of metabolism: cystinuria, in Nelson, W.E. (*Textbook of Pediatric*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, ed. 5, 1950, 288.)
- SCHWARTZ (W.). — Tesaurosmosi cistinica con aminoaciduria e nanismo. (*Minerva Pediatrica*, 1954, 1, 1.)
- SCHUMMELFELDER (N.). — *Verh. Deutsch. Path. Ges.*, 1951, 36, 342.
- SMYTH (F.J.). — In discussion on Guild, Pierer and Lilienthal. (*Am. J. Dis. Child.*, 1937, 54, 1186.)
- STURZENEGGER (H.). — Zur pathologischen anatomic des frühinfantilen nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchses mit hypophosphatämischer rachitis (Fanconi). (*Ann. Paediat.*, 1939, 153, 1.)
- TONI (G. DE). — Remarks on the relations between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. (*Acta Paediat.*, 1933, 16, 479.)
- ULLRICH (O.). — Zur Klinik und Erbbiologie der cystindiathese als übergeordnete Störung bei renalem Zwergwuchs und renaler rachitis. (*Z. Kinderheilk.*, 1948, 66, 154.)
- VERGER (P.), SERVANT, DUPUY (P.), BENTEGAT (J.) et DESPIAN. — Cystinurie, lithiase cystinique et cystinose. A propos de 2 observations récentes. (*Arch. Franç. de Pédiat.*, 1952, 9, 776.)
- VIBERT (J.). — Contribution à l'étude de la cystinose. (*Thèse*, Lyon, 1953.)
- WASER (P.). — Pathologische anatomie der cytsinspeicherungskrankheit anhand eines im Frühstadium Vestorbenen Kindes. (*Helvet. Paediat. Acta*, 1946, 1, 206.)
- WEBER (H.). — Beitrag zur Frage der Nierenfunktions störung bei cystinosis. (*Helvet. Paediat. Acta*, 1953, 8, 348.)
- WEYERS (H.). — Neue befunde zur Diagnose und Klinik der chronischen aminoaciduric mit cystinspeicherung. (*Acta Paediat.*, 1952, 41, 334.)
- WILLIAMSON (D.A.J.). — Cystinosis. (*Arch. Dis. Child.*, 1952, 27, 356.)
- WOLFF (N.). — Histologische untersuchung und Befunde des Gehirns bei einem Fall von Cystinspeicherkrankheit. (*Arch. Psych. u. Nervennkr.*, 1952, 188, 456.)

